FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922 N° .....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Recherches expérimentales sur la toxicité des sels solubles de Bismuth.

PRÉSENTÉE PAR

J. DIDRY

né le 26 Mai 1891, à Boulogne-sur-Mer (Pas-de-Calais)

PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, RUE DE VALOIS, 7

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER.

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD. WIDAL. GILBERT. CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. LEJARS. HARTMANN. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	Dr LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU. COUVELAIRE. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DESMAREST	LANGLOIS	OKINCZYC
ALGLAVE	DUVOIR	LARDENNOIS	PHILIBERT
BASSET	FIESSINGER	LE LORIER	RATHERY
BAUDOUIN	GARNIER	LEMIERRE	RETTERER
BLANCHETIÈRE	GOUGEROT	LEQUEUX	RIBIERRE
BRANCA	GRÉGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
CAMUS	GUÉNIOT	LÉRI	ROUVIÈRE
CHAMPY	GUILLAIN	LÉVY-SOLAL	SCHWARTZ
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	MATHIEU	STROHL
CHIRAY	JOYEUX	METZGER	TANON
CLERC	LABBÉ (Henri)	MOCQUOT	TERRIEN
DEBRÉ	LAUNAY-LAVASTINE	MULON	TIFFENEAU
			VILLARET

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

454

A Monsieur le Professeur RICHAUD

Professeur de pharmacologie à la Faculté de médecine de Paris

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur SERGE VORONOFF

Directeur de la Station de Chirurgie expérimentale du Collège de France.

Avec l'expression de notre gratitude pour nous avoir permis de faire ces recherches dans son Laboratoire.

A Monsieur le Docteur ED. RETTERER

Professeur Agrégé d'histologie à la Faculté de Médecine de Paris.

A Monsieur le Docteur MARCEL POMARET

Chef de Laboratoire de la Faculté de Médecine à l'Hôpital Saint-Louis

Que nous remercions d'avoir mis à notre disposition les matériaux chimiques nécessaires à ces recherches.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur DUJARRIER.
Monsieur le Professeur LANDOUZY (in memoriam).
Monsieur le Docteur MAINGOT.
Monsieur le Docteur BERGE.
Monsieur le Docteur RUDAUX.
Monsieur le Docteur BARBIER.
Monsieur le Docteur GRENET.

INTRODUCTION

De très nombreux essais cliniques sont faits depuis un an, dans le but d'étudier l'action thérapeutique du bismuth dans la syphilis. Or comme l'exprimait en termes vraiment modestes un médecin qui signait un article de vulgarisation dans un grand journal quotidien le 13 juillet 1922, « on n'oubliera pas, toutefois, qu'il n'est pas totalement dépourvu de toxicité ! » Cette toxicité dont il n'est pas « totalement dépourvu » est même telle qu'elle fit reculer le premier vénéréologiste qui ait songé à l'administrer sous forme de piqûres dans le traitement de la syphilis : Balzer, alors médecin de l'hôpital de Lourcine, en 1889. Voici d'ailleurs comment il concluait dans sa communication du 27 juillet de la même année à la Société de Biologie : « Des tentatives thérapeutiques chez l'homme ne pourront être faites qu'avec une extrême prudence et avec des interruptions fréquentes... Il nous semble que les doses à employer devront être inférieures à celles des préparations de mercure solubles... à cause de la soudaineté brutale des phénomènes d'intoxication... » Ce pessimisme s'explique, il est vrai, par ce fait que Balzer avait surtout expérimenté le citrate ammoniacal, un des sels les plus toxiques, ainsi que nous le verrons plus loin.

On s'était accoutumé, en thérapeutique courante, à considérer comme anodins les sels insolubles de bismuth, sous-nitrate ou carbonate, administrés par la bouche : généralement, on les retrouve en effet tota-

lement expulsés avec les selles. Mais si les conditions du milieu deviennent telles (présence d'acide lactique, par exemple) que ces sels puissent être solubilisés, ils se comportent alors comme des poisons violents ; et les observations de cas de ce genre ne se comptent plus (voir bibliographie).

Néanmoins, bien souvent en ce moment, les recherches toxicologiques qui devraient précéder tout emploi médical d'injections des diverses préparations bismuthiques n'ont été faites que sur des lapins et des cobayes ; or les résultats obtenus avec ces animaux sont des plus inconstants, ainsi que l'attestaient de nombreux syphiligraphes à la séance du 11 mai 1922 de la Société de Dermatologie :

M. Pomaret. — « ...La sensibilité à l'intoxication bismuthique massive est beaucoup plus grande chez les lapins à pelage clair que chez les lapins à pelage roux, et à doses égales par kgr, les animaux de poids élevé paraissent plus résistants... »

M. Flandin. — « ...Les expériences en série entreprises pendant la guerre dans tous les pays ont montré *que le lapin était le plus mauvais animal d'expérience pour déterminer le degré de toxicité d'un corps...* Le cobaye et le rat donnent des résultats plus constants, mais leur petite taille est un obstacle à un dosage précis... Dans les laboratoires spécialisés pour l'étude des corps toxiques, on s'est surtout servi du *chien.* »

M. Milian. — « Dans nos recherches sur la toxicité des arsénobenzols chez le lapin, j'ai constaté que la ttoxicité variait entre 9 et 14 centigrammes par kgr d'animal... »

M. Queyrat. — « ...Je tiens à faire remarquer que

l'animal le plus souvent employé comme réactif, le lapin, est *très mal choisi.* »

Il pouvait donc être intéressant d'étudier la toxicité du bismuth en se plaçant dans des conditions aussi précises que possible, et en expérimentant sur un animal donnant des résultats constants : le chien.

Les essais ont été faits avec : du bismuth colloïdal, du tartro-bismuthate de potassium et de sodium, du citrate ammoniacal, différents bismutho-gallates, et différentes associations bismutho-arsénicales. Seules, les préparations solubles ont été employées, toute expérimentation rigoureuse étant impossible avec des sels insolubles, ininjectables par voie intraveineuse, et dont on ignore la résorption plus ou moins rapide ou plus ou moins totale par voie sous-cutanée. C'est ainsi que Pomaret ayant eu l'occasion en juillet dernier de faire l'autopsie d'une malade ayant reçu une série de piqûres d'un sel insoluble (quinio-bismuth), et morte ensuite d'une affection intercurrente, a retrouvé dans les régions fessières des noyaux jaunâtres qui donnaient à l'analyse qualitative un très abondant précipité bismuthique. Or la dernièere injection remontait à deux mois !

De plus, la toxicité de chacun des sels n'a été évaluée que par rapport à sa teneur en *bismuth métal,* principe fondamental ; et bien entendu, les doses ont été calculées par kgr. de poids d'animal. On emploie trop souvent les préparations bismuthiques sans tenir compte de leur richesse en métal, qui pourtant seule importe, et en se contentant de calculer la dose globale de sel injectée, ce qui est une grossière et dou-

ble erreur aux points de vue toxicologique et thérapeutique.

Contrairement à la technique généralement employée jusqu'à présent, il n'a jamais été fait qu'une seule piqûre par animal mis en expérience, afin d'éviter tout effet d'accumulation ou d'accoutumance, qui eût nui à la précision des recherches.

Cette expérimentation a porté, du 6 avril au 12 juillet 1922, à la Station de Chirurgie expérimentale du Collège de France, sur 70 chiens : une soixantaine ont été injectés par voie intraveineuse, et une dizaine par voie sous-cutanée. Sur le premier nombre, quelques animaux ont été injectés après avoir été mis dans des conditions physiologiques particulières, dans le but d'élucider le mécanisme de l'intoxication bismuthique, que nous avons d'abord cherché à provoquer avec les doses minima amenant la mort rapide (chapitre I). Nous avons ensuite recherché les doses maxima des différents sels solubles permettant une survie indéfinie (chapitre II). Enfin, nous avons fait quelques essais par voie sous-cutanée, à titre de comparaison (chapitre III).

CHAPITRE I

Etude, par voie intraveineuse, du mécanisme de l'intoxication avec les doses minima amenant la mort rapide, sur des chiens normaux, et sur des chiens mis dans des conditions physiologiques spéciales.

A. Animaux normaux

Voici quelques-unes des observations prises à différentes périodes de l'expérimentation :

Chienne 2.

Poids : 14 kgr. 500.

Le 8 avril 1922 : injection de 22 cc. de bismutho-gallate sodique contenant 0 gr. 88 de Bi-métal (= 0 gr. 06 par kgr.). Mort au bout de 9 minutes.

15 heures. Injection dans la saphène externe gauche, d'une seule poussée rapide. La chienne se lèche les gencives (choc dentaire ?) (1).

15 h. 5. Vomissement alimentaire.

15 heures 7. Convulsions.

15 heures 9. La chienne pousse quelques hurlements et meurt. Des contractions fibrillaires parcourent encore le cadavre durant quelques secondes.

Autopsie. — Aucune lésion visible. Rien aux poumons. Rien au cerveau.

Chienne 4.

Poids : 4 kgr. 400.

Le 11 avril 1922 : injection de 5 cc. 5 de tartro-bismuthate contenant 0 fr. 22 de Bi-métal (= 0 gr. 05 par kgr.). Mort au bout de 30 secondes.

13 heures 40. Injection dans la saphène externe gauche, d'une seule poussée rapide.

---

(1) Cet agacement immédiat au niveau des gencives, dû sans doute à l'élimination instantanée de bismuth par les glandes salivaires, s'observe de même chez la plupart des malades recevant une injection intraveineuse de préparation bismuthique.

Hurlements, convulsions, et mort en 30 secondes.

Des contractions fibrillaires parcourent encore le cadavre durant une minute.

Autopsie. — Aucune lésion visible.

Chienne 5.

Poids : 9 kgr.

Le 11 avril 1922 : injection de 9 cc. de tartro-bismuthate contenant 0 rg. 36 de Bi-métal (= 0 gr. 04 par kgr.). Mort au bout de 17 minutes.

14 heures 58. Injection dans la saphène externe gauche, d'une seule poussée rapide. Immédiatement, l'animal se lèche les gencives (choc dentaire ?).

15 heures 2. Convulsions. Miction. Hurlements.

15 heures 4. Le cœur bat d'une façon désordonnée, puis s'arrête, en même temps que la respiration. Dilatation pupillaire. Perte du réflexe cornéen.

15 heures 6. Le cœur reprend, rapide, avec polypnée et bave.

15 heures 7. Mouvements désordonnés des 4 membres pour essayer de se remettre debout.

15 heures 8. Les mouvements des membres sont moins rapides, et leur incoordination s'accentue.

15 heures 10. Seconde syncope.

15 heures 12. Des mouvements respiratoires rares et profonds, avec tachycardie, reprennent durant 3 minutes. Perte de matières fécales noirâtres, non sanglantes.

Autopsie. — Aucune lésion visible. Rien aux poumons. Rien au cerveau.

Chienne 9.

Poids : 8 kgr.

Le 13 avril 1922 : injection de 8 cc. de bismutho-gallate sodique contenant 0 gr. 32 de Bi-métal (= 0 gr. 04 par kgr. Mort au bout de 10 minutes.

15 heures. Injection dans la saphène externe gauche, d'une seule poussée rapide.

15 heures 1. La chienne se lèche les gencives (choc dentaire ?).

15 heures 4. Vomissement de mucosités jaunâtres (l'animal est à jeun).

15 heures 5. Paralysie des 4 membres. Miction. Perte des matières fécales.

15 heures 9. Arrêt du cœur, perte du réflexe cornéen, dilatation pupillaire, quelques mouvements respiratoires rares et profonds persistant encore durant une minute.

Autopsie. — Aucune lésion visible.

Chien 11.

Poids : 6 kgr. 500.

Le 15 avril 1922 : injection de 8 cc. 5 de bismutho-gallate sodique contenant 0 gr. 325 de Bi-métal (= 0 gr. 05 par kgr.). Mort au bout de 7 minutes 1/2.

13 heures 19. Injection dans la saphène externe gauche d'une seule poussée rapide.

13 heures 20. Le chien se lèche les gencives (choc dentaire ?).

13 heures 21. Quelques convulsions.

13 heures 22. Parésie du train postérieur.

13 heures 23. Paralysie des 4 membres.

13 heures 24. L'animal se raidit ; puis son cœur et sa respiration s'arrêtent.

13 heures 26. Quelques mouvements respiratoires profonds et espacés reprennent durant une trentaine de secondes.

Autopsie. — Pas de lésions visibles.

Chienne 22.

Poids : 5 kgr. 300.

Le 28 avril 1922 : injection de 20 cc. de bismutho-gallate sodique contenant 0 gr. 32 de Bi-métal (= 0 gr. 06 par kgr.). Mort au bout de 23 minutes.

15 heures 34. Injection suivant la technique habituelle, suivie aussitôt d'une crise passagère de dyspnée.

15 heures 54. Paralysie des 4 membres.

15 heures 55. Syncope.

15 heures 56. Reprise de quelques mouvements respiratoires durant une minute.

Autopsie. — Rien.

Chien 28.

Poids : 19 kgr.

Le 8 mai 1922 : injection de 12 cc. de citrate ammoniacal contenant 0 gr. 48 de Bi-métal (= 0 gr. 025 par gr.). Mort au bout de 12 minutes.

9 heures 55. Injection, comme précédemment.

9 heures 56. L'animal se raidit en opisthotonos durant quelques secondes.

10 heures 4. Il retombe brusquement, dyspnéique, raidi en opisthotonos.

10 heures 5. Le cœur et la respiration s'arrêtent.

10 heures 6. Trois inspirations profondes se font encore durant une minute.

Autopsie. — Rien.

Chien 43.

Poids : 16 kgr.

Le 3 juin 1922 : injection de 12 cc. de tartro-bismuthate contenant 0 gr. 48 de Bi-métal (= 0 gr. 03 par kgr.). Mort au bout de 46 minutes.

14 heures 39. Injection dans la saphène externe gauche, rapide.

14 heures 45. Crise de dyspnée.

14 heures 50. Le chien tombe brusquement en hurlant.

14 heures 52. Retombe encore avec miction. Dyspnée.

14 heures 53. Retombe pour la 3e fois.

14 heures 54. Esquisse une 4e chute.

14 heures 57. Convulsions.

15 heures. La dyspnée devient extrême.

Puis l'animal tombe encore à 4 reprises.

15 heures 14. L'animal est parésié des 4 membres.

15 heures 17. Opisthotonos. Puis syncope.

15 heures 18. Quelques inspirations reprennent par intermittences, le cœur battant très irrégulièrement.

15 heures 24. Les mouvements respiratoires s'arrêtent définitivement, quelques battements cardiaques irréguliers persistent encore durant une minute.

Autopsie. — Pas de lésions visibles.

Chien 54.

Poids : 5 kgr. 800.

Le 15 juin 1922 : injection de 17 cc. 4 de bismuth colloïdal contenant 0 gr. 174 de Bi-métal (= 0 gr. 03 par kgr.). Mort au bout de 15 minutes.

15 heures 3. Injection.

15 heures 17. Le chien tombe brusquement, se raidit et hurle.

15 heures 18. La respiration devient rare, puis s'arrête, ainsi que le cœur.

Autopsie. — Rien.

Chienne 5.

Poids : 7 kgr. 350.

Le 15 juin 1922 : injection de 20 cc. de bismutho-gallate sodique contenant 0 gr. 295 de Bi-métal (= 0 gr. 04 par kgr.). Mort au bout de 30 secondes.

16 heures 20. Injection, rapide.

La chienne esquisse un hurlement, perd ses matières fécales et meurt en une demi-minute.

Autopsie. — Rien.

Sur ces observations, transcrites intentionnellement minute par minute, on peut suivre la marche de l'empoisonnement, et voir que le bismuth à hautes doses, quel que soit le sel injecté, tue par une action bulbo-médullaire se traduisant d'abord par une exagération du pouvoir excito-mtoeur (vomissements, convulsions, contractures), puis par une incoordination des mouvements, une paralysie motrice, le relâchement des sphincters, un arrêt de la respiration, et enfin l'arrêt du cœur. Parfois ces deux phases alternent (chiens 5, 11, 43) ; d'autres fois, la seconde phase se produit d'emblée, sans excitation préalable (chiennes 22 et 55) : c'est alors la mort subite, que nous verrons d'ailleurs survenir également avec des doses beaucoup plus faibles (chiens 31 et 42 du chapitre suivant).

Enfin, des chiens ayant subi l'injection d'un mélange fait extemporanément de base amino-arsénophénol et de tartro-bismuthate sont morts en une dizaine d'heures avec 0 gr. 020 à 0 gr. 024 de bismuth métal et 0 gr. 024 à 0 gr. 048 d'arsenic par kgr. Ils ont présenté, en plus des accidents habituels de l'intoxication bismuthique, une exacerbation des phénomènes digestifs : vomissements jaunâtres continuels, diarrhée extrêmement abondante. L'autopsie présentait cette particularité que la vésicule biliaire était extraordinairement distendue.

B. - Animaux mis dans des conditions physiologiques particulières avant de avant de subir l'injection.

Tartro-bismuthate sur un animal chloralosé.

Chien 16.

Poids : 9 kgr. 700.

Le 20 avril 1922 : anesthésie par 1 gr. de chloralose, et 24 minutes après, injection de 9 cc. 7 de tartro-bismuthate contenant 0 gr. 388 de Bi-métal (= 0 gr. 04 par kgr). Mort au bout de 1 heure 10 minutes.

15 heures 10. Injection dans la saphène externe gauche de 1 gr. de chloralose dissoute dans 100 cc. d'eau distillée. Anesthésie immédiate.

15 heures 34. Injection dans la saphène externe droite du sel de Bi, d'une seule poussée rapide.

L'animal dort de la même façon qu'un chien normal chloralosé. Certains réflexes sont exagérés, comme toutours en pareil cas.

16 heures 4. La respiration devient irrégulière, avec *périodes alternées d'apnée et de dyspnée.*

16 heures 14. Crise de tachycardie. Puis syncope avec perte de tous les réflexes.

16 heures 16. Quelques rares mouvements respiratoires reprennent et le cœur se remet à battre pendant 4 minutes.

Autopsie. — Aucune lésion visible.

Sur ce chien, dont les centres nerveux étaient sous l'influence de l'anesthésique, la mort n'est donc survenue qu'au bout de 1 heure 10 minutes, et après des accidents atténués, alors qu'une même dose de 0 gr. 04 de bismuth sur des chiens normaux avait amené la mort en 17 minutes (chienne 5) sous forme également de tartro-bismuthate, et en 10 minutes (chienne 9) et en 30 secondes (chienne 55) sous forme de bismutho-gallate ; ainsi que nous venons de le voir précédemment. De plus, cet animal est le seul qui nous ait présenté au cours de l'intoxication bismuthique le rythme respiratoire de Cheyne-Stokes.

Bismutho-gallate sur un animal ayant eu l'artère carotide interne droite liée le 10 décembre 1921, l'artère carotide primitive gauche réséquée entre deux ligatures le 20 décembre 1921, l'artère carotide primitive droit réséquée de la même façon le 23 janvier 1922, puis l'artère vertébrale gauche liée le 25 avril 1922.

Chien 20.

Poids : 16 kgr.

Le 27 avril 1922 : injection de 28 cc. de bismutho-gallate sodique contenant 1 gr. 12 de Bi-métal (= 0 gr. 07 par kgr.). Mort au bout de 2 heures 10 minutes.

14 heures 31. Injection dans la saphène externe droite, d'une seule poussée rapide.

14 heures 37. Emission d'urine. Crise de dyspnée.

14 heures 58. Emission de matières fécales non diarrhéiques.

15 heures 1. Diarrhée.

15 heures 5. Diarrhée abondante et très liquide.

15 heures 11. Miction.

15 heures 25. Crise de dyspnée intense.

16 h. 30. Diarrhée répétée, devenant de plus en plus liquide et sanglante.

16 heures 36. Syncope.

16 heures 37. Mouvements respiratoires rares et profonds. Battements précipités du cœur.

16 heures 41. Mort.

Autopsie. — Intestin rétractée. Le cerveau présente, surtout au niveau des sillons, des ilôts blanchâtres ressemblant à des points de sclérose.

Ce cerveau, fixé dans le liquide de Bouin, a été porté à M. Retterer pour examen histologique ultérieur.

Ce chien, dont l'apport sanguin aux centres nerveux était réduit par suite des ligatures vasculaires qu'il avait subies, n'a donc succombé qu'au bout de plus de 2 heures, avec une dose énorme de bismuth, qui eût foudroyé un chien normal ; et les phénomènes d'intoxication nerveuse qu'il a présentés ont apparu tardivement et ont été relativement peu marqués, tandis que les manifestations intestinales étaient nettement accusées.

Tartro-bismuthate sur un animal doublement vagotomisé.

Chien 24.

Poids : 12 kgr. 500.

Le 28 avril 1922 : anesthésie par 1 gr. 50 de chloralose. Section des deux nerfs pneumogastriques au niveau de la partie moyenne du cou : les battements cardiaques s'accélèrent aussitôt à raison de 160 à la minute ; cornage respiratoire. Suture des 2 plaies.

Le 29 avril : le poids est tombé à 11 kgr. 400. Le cœur bat toujours à raison de 160 pulsations à la minute. Injection de 11 cc. 4 de tartro-bismuthate contenant 0 gr. 456 de Bi-métal (= 0 gr. 04 par kgr.). Mort au bout de 8 minutes.

14 heures 17. Injection dans la saphène externe droite. Il paraît y avoir un choc dentaire immédiat.

14 heures 22. Le chien tombe brusquement en syncope. Perte des urines.

14 heures 24. Quelques mouvements respiratoires rares et profonds reprennent durant une minute. *Le cœur ne bat toujours pas.*

Autopsie. — Congestion des 2 poumons. L'intestin est rétracté.

Cette observation tendrait à démontrer que le choc bismuthique ne provoque pas l'arrêt du cœur en agissant sur les fibres modératrices cardiaques contenues dans le tronc des nerfs pneumogastriques. En 1886, Steinfeld et Meyer avaient d'ailleurs tiré la même conclusion d'expériences analogues sur d'autres animaux.

Des injections sous-cutanées d'adrénaline avant les injections intraveineuses de tartro-bismuthate n'ont pas semblé modifier sensiblement la marche de l'intoxication (mort en une vingtaine de minutes avec 0 gr. 04 de bismuth métal par kgr.). Il en fut de même pour des injections sous-cutanées de strychnine (mort en un quart d'heure environ avec le même sel à la même dose). Dans ces derniers cas, il semble

qu'on pouvait noter cependant une exagération de la fréquence et de l'intensité des contractures.

De très nombreux expérimentateurs ou praticiens ont observé les manifestations de l'empoisonnement par le bismuth. Leur énumération chronologique complète, depuis Pott en 1739 et Kerner en 1829 jusqu'à Sazerac et Levaditi tout récemment, paraîtrait fastidieuse à force d'être monotone et longue. Quelques-uns se distinguent néanmoins par la précision de leur description des phénomènes : Orfila, dès 1842, expérimentant sur des animaux des injections sous-cutanées de nitrate neutre, énumérait les principaux accidents nerveux ; Freder-Meyer, en 1879, décrivait ces mêmes accidents à la suite d'administration de citrate à des malades ; Luchsinger, Marti, et Mory, en 1883, observaient que, souvent, le cœur ne s'arrêtait de battre qu'en dernier lieu (comme les chiens 43, 54, 16, et 20 nous en ont donné l'exemple) ; Dalché et Villejean, en 1887, dosaient le bismuth accumulé dans les organes après l'empoisonnement : ils en trouvaient beaucoup dans les glandes salivaires et les reins, relativement très peu dans le foie. Mais surtout, Steinfeld et Meyer, en 1886, distinguaient très nettement les deux phases successives de l'intoxication aiguë : phase d'exagération du pouvoir excito-moteur du bulbe et de la moelle, puis phase de paralysie ; ils signalaient également ce fait, utile à connaître, que l'élimination du bismuth, très rapide, peut encore être accélérée par l'administration de *préparations sulfureuses*. Les principaux travaux sur la toxicité du bismuth ont d'ailleurs été résumés dans le Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet, par A.

Chassevant ; et nous ne saurions mieux clore ce chapitre sur l'intoxication massive que par ces quelques lignes extraites d'un article de cet auteur dans le Bulletin Médical du 13 juillet 1910 : « Il faut, tout d'abord, rappeler et insister sur ce fait, qui semble encore méconnu de beaucoup de médecins, que le bismuth est un métal toxique, très toxique, plus toxique que l'antimoine, et dont l'action toxique rappelle celle de l'arsenic. »

Enfin, qu'il nous soit permis, à propos de toxicité, d'émettre cette hypothèse que le bismuth, étant un poison nerveux, deviendra peut-être le spécifique de choix des syphilis nerveuses : le temps seul permettra d'en juger ; mais quelques résultats semblent déjà avoir été obtenus (A. Marie et M. Fourcade ; M. Fourcade, Jallouste et Lemay), et même dans la syphilis nerveuse héréditaire (Tixier).

CHAPITRE II

Recherche des doses maxima permettant, par voie intraveineuse, une survie indéfinie

Dans cette série d'essais, un chien a été considéré comme pouvant survivre indéfiniment lorsque, 8 jours après l'injection, il ne souffrait d'aucune manifestation pathologique, s'alimentait normalement, et n'avait pas perdu de son poids. Nous allons voir d'ailleurs que les animaux chez lesquels la dose devait être mortelle n'ont, en aucun cas, succombé en plus de 4 jours 1/2. Et par contre, les animaux qui devaient survivre n'ont jamais présenté, à aucun moment, le moindre accident (dans cette série par voie intraveineuse, tout au moins) ; si bien que leurs observations ne méritent pas d'être reproduites, aucun phénomène pathologique n'y étant consigné, et n'ont d'intérêt que par le résultat finalement obtenu : la survie.

Nous allons reproduire quelques-unes des observations d'intoxication par ces doses-limites : on pourra voir que le mécanisme paraît être le même que par les doses massives ; mais les réactions intestinales ont le temps de se manifester, les lésions d'anatomie pathologique s'établissent et se montrent à l'autopsie ; de plus, des différences très appréciables de toxicité apparaissent entre les différents sels employés. En particularité remarquable, la dose de *0 gr. 005 de bismuth métal par kgr.*, et rien que cette dose, avec certains sels différents, a entraîné à cinq reprises la *mort presque immédiate* (chiens 31, 42, 65, 68

et 69). Le bismuth serait-il donc particulièrement dangereux pour le système nerveux à la concentration du demi-centigramme par kgr. ? Et pour quelles causes ? Nous exposons les faits tels que nous les avons observés :

Chien 30.

Poids : 10 kgr. 500.

Le 9 mai 1922 : injection de 20 cc. de bismutho-gallate sodique sulfité contenant 0 gr. 105 de Bi-métal (= 0 gr. 01 par kgr.). Mort au bout de 12 heures.

14 heures. Injection dans la saphène externe gauche, d'une seule poussée rapide.

14 heures 3. Miction.

14 heures 15. Diarrhée abondante et un peu sanglante.

14 heures 30. Emission de très abondantes urines claires.

Dans la nuit : vomissements et abondante diarrhée sanglante. Mort vers 2 heures du matin.

Autopsie. — Congestion du poumon gauche (côté sur lequel était couché l'animal au moment de sa mort). Rétraction de l'intestin, qui porte la trace de très nombreuses suffusions sanguines.

Chien 31 (jeune de moins d'un an).

Poids : 10 kgr. 400.

Le 12 mai 1922 : injection de 10 cc. de bismutho-gallate sodique sulfité contenant 0 gr. 052 de Bi-métal (= 0 gr. 005 par kgr.). Mort au bout de 7 minutes.

14 heures 40. Injection dans la saphène externe gauche d'une seule poussée rapide.

14 heures 45. Dyspnée, puis chute brusque par paralysie soudaine des 4 membres. L'animal se relève au bout de 30 secondes, toujours dyspnéique, mais sans trace de paralysie.

14 heures 47. Retombe brutalement, mort.

Autopsie. — Aucune lésion visible.

Chienne 32 (présumée pleine).

Poids : 10 kgr. 400.

Le 16 mai 1922 : injection de 10 cc. de bismutho-gallate sodique sulfité contenant 0 gr. 026 de Bi-métal (= 0 gr. 0025 par kgr.). Mort au bout de 3 jours 1/2.

15 heures. Injection suivant la technique habituelle. Rien immédiatement.

Dans la nuit : abondante diarrhée non sanglante.

Le 17 : l'animal refuse toute nourriture.

Le 18 : Refuse encore de manger ; mais boit très abondamment.

Le 19 : mange un peu et boit encore très abondamment.

Mort la nuit suivante.

Autopsie. — Congestion du poumon droit. Gonflement de la vésicule biliaire. Petits reins blancs de néphrite aiguë. Pas de stomatite. Les cornes utérines contenaient 6 petits, voisins du terme.

Chien 41 (jeune de moins d'un an).

Poids : 6 kgr.

Le 31 mai 1922 : injection de 1 cc. 5 de tartro-bismuthate contenant 0 gr. 06 de Bi-métal (= 0 gr. 01 par kgr.). Mort au bout de 2 jours 1/2.

14 heures 48. Injection, comme d'habitude.

14 heures 51. Attaque fugace de paralysie des 4 membres.

15 heures. Parésie.

15 heures 30. Boit très abondamment.

15 heures 45. Dyspnée.

16 heures. La respiration atteint 60 mouvements à la minute. La mort survient dans la nuit du 2 au 3 juin, après une adynamie progressive.

Autopsie. — Congestion du poumon gauche (côté sur lequel se couchait l'animal). Gonflement de la vésicule biliaire. Intestin rétracté et présentant quelques suffusions sanguines.

Chien 42 (jeune de moins d'un an).

Poids : 6 kgr. 800.

Le 2 juin 1922 : injection de 3 cc. 4 de tartro-bismuthate contenant 0 gr. 034 de Bi-métal (= 0 gr. 005 par kgr.). Mort au bout de 5 minutes.

16 heures 29. Injection, comme d'habitude.

16 heures 31. Quelques hurlements, puis syncope.

16 heures 32. Reprise de quelques rares mouvements respiratoires durant 2 minutes, avec battements irréguliers du cœur.

Autopsie. — Rien.

Chienne 52.

Poids : 5 kgr.

Le 14 juin 1922 : injection de 5 cc. d'éthylène-diamino-bismutho-gallate non chauffé contenant 0 gr. 05 de Bi-métal (= 0 gr. 01 par kgr.). Mort au bout de 3 jours 1/2.

16 heures 30. Injection. Se lèche les gencives (choc dentaire ?).

17 heures. Quelques mouvements antipéristaltiques.

Le 16 : s'alimente à peine. Parésie légère du train postérieur.

Le 17 : ne s'alimente plus ; boit abondamment. La parésie est marquée. Morte la nuit suivante.

Autopsie. — Congestion du poumon droit. Foie muscade, avec énorme vésicule biliaire vert-jaunâtre. Intestin rétracté avec quelques suffusions sanguines. Petits reins blancs. Pas de stomatite.

Chien 56.

Poids : 6 kgr.

Le 16 juin 1922 : injection de 4 cc. 5 d'éthylène-diamino-bismutho-gallate non chauffé contenant 0 gr. 045 de Bi-métal (= 0 gr. 0075 par kgr.). Mort au bout de 3 jours 1/2.

15 heures 33. Injection.

Le 17 : parésie légère du train postérieur, qui semble disparaître par la suite.

La mort survient dans la nuit du 19 au 20, insidieusement.

Autopsie. — Foie muscade avec vésicule gonflée. Suffusions sanguines sur l'intestin. Substance corticale des 2 reins jaunâtre et friable.

Chien 57.

Poids : 5 kgr.

Le 24 juin 1922 : injection de 1 cc. d'éthylène-diamino-bismutho-gallate chauffé contenant 0 gr. 0375 de Bi-métal (= 0 gr. 0075 par kgr.). Mort au bout de 2 jours 1/2.

14 heures 12. Injection.

14 heures 30. Emission de matières fécales non diarrhéiques.

Le 26 : anorexie. Parésie marquée du train postérieur. Mort la nuit suivante.

Autopsie. — Congestion du poumon gauche. Foie muscade avec grosse vésicule. Suffusions sanguines sur l'intestin. Très petits reins avec toute la zone corticale jaune paille.

Chien 58.

Poids : 6 kgr. 500.

Le 24 juin 1922 : injection de 5 cc. d'éthylène-diamino-bismutho-gallate chauffé contenant 0 gr. 0325 de Bi-métal (= 0 gr. 005 par kgr). Mort au bout de 4 jours 1/2.

14 heures 56. Injection.

Le 26 : anorexie.

Le 27 : anorexie absolue. Parésie légère du train postérieur.

Le 28 : L'anorexie persiste. La parésie s'accentue, et gagne les membres antérieurs. Mort la nuit suivante.

Autopsie. — Mêmes lésions que sur l'observation précédente.

Chien 65.
Poids : 12 kgr.
Le 5 juillet 1922 : injection de 1 cc. 5 de tartro-bismuthate contenant 0 gr. 06 de Bi-métal (= 0 gr. 005 par kgr.). Mort au bout de 5 minutes.
13 heures 5. Injection.
13 heures 8. Miction. Puis l'animal se raidit en opisthotonos.
13 heures 9. Syncope.
13 heures 10. Quelques inspirations profondes. Quelques battements cardiaques désordonnés. Mort.
Autopsie. — Rien.

Chien 68.
Poids : 10 kgr. 400.
Le 11 juillet 1922 : injection de 1 cc. 3 de citrate ammoniacal contenant 0 gr. 053 de Bi-métal (= 0 gr. 005 par kgr.). Mort au bout de 2 minutes.
13 heures 54. Injection.
13 heures 55. Opisthotonos. Puis syncope avec perte des urines et des matières fécales.
13 heures 56. Queqlues mouvements respiratoires. Mort.
Autopsie. — Rien.

Chien 69.
Poids : 6 kgr. 500.
Le 12 juillet 1922 : injection de 1 cc. 1 d'éthylène-diamino-bismutho-gallate chauffé contenant 0 gr. 035 de Bi-métal (= 0 gr. 005 par kgr.). Mort au bout de 2 minutes.
14 heures 14. Injection.
14 heures 15. Contractures.
14 heures 16. Mort.
Autopsie. — Rien.

Les lésions d'anotomie pathologique observées ici n'ajoutent rien aux descriptions des expérimentateurs précédents, et sont analogues à celles que Eggenberger, en 1908, avait noté à l'autopsie d'un enfant mort en 6 semaines après injection dans une fistule de 30 gr. de pâte de Beck n° 1. Il est à remarquer cepen-

dant l'absence totale de toute stomatite après une seule injection intraveineuse (peut-être à cause de l'élimination trop rapide ?), bien que les reins aient été atteints de lésions graves de néphrite aiguë. A ce propos, signalons le cas du Docteur Paul Blum, relaté dans la thèse de Delage, d'une malade ayant présenté après la 9e piqûre de trépol une albuminurie et cylindrurie d'une durée d'environ un mois ; mais alors la stomatite avait servi de signal d'alarme. Nous allons en effet la voir apparaître dans la série suivante, consacrée aux injections sous-cutanées. Dans les observations précédentes, le premier signe d'intolérance était généralement la diarrhée.

D'autre part, quelques associations bismutho-arsenicales se sont montrées plus nocives que les mêmes préparations de bismuth injectées isolément, la toxicité de l'arsenic venant se superposer, ce qui est logique, et exagérant les manifestations digestives. L'adjonction d'arsenicaux pourrait seulement voiler une des manifestations de l'intoxication bismuthique, la stomatite, en agissant sur la symbiose fuso-spirillaire ; mais ce n'est pas là en termes propres ce qu'on peut appeler une diminution de la toxicité générale du bismuth : ce ne pourrait être qu'un avantage bon à connaître et à utiliser dans un traitement mixte arséno-bismuthique administré en injections alternées. Du reste, pour en revenir au côté purement expérimental de la question, nous allons citer en détail deux de nos observations : on pourra voir que dans le premier cas la mort est survenue en 36 minutes avec un mélange chauffé (peut-être se forme-t-il alors des dérivés d'oxydation particulièrement toxiques ?)

de base amino-arséno-phénol et de tartro-bismuthate, alors que la dose seule de tartro-bismuthate ne doit tuer qu'en 2 jours au moins ; dans le second cas, bien que la dose de bismuth colloïdal soit très compatible avec la survie (puisque celle-ci s'était déjà produite avec une dose triple), la mort est survenue en 1 jour 1/2. D'autres animaux soumis à ces mêmes mélanges n'ont survécu que quelques heures, au lieu de plusieurs jours comme les chiens qui n'avaient reçu que la préparation bismuthique seule.

Chien 26.

Poids : 13 kgr.

Le 4 mai 1922 : injection de 12 cc. d'un mélange chauffé de base amino-arséno-phénol et de tartro-bismuthate renfermant 0 gr. 156 d'arsenic et 0 gr. 13 de Bi-métal (= 0 gr. 012 d'As et 0 gr. 01 de Bi par kgr.). Mort au bout de 36 minutes.

14 heures 39. Injection dans la saphène externe gauche, d'une poussée rapide.

14 heures 41. Attaque brusque et fugace de paralysie des 4 membres.

14 heures 42. Seconde attaque.

14 h. 43. Troisième attaque, avec miction.

14 heures 45. Crise de dyspnée intense.

14 heures 46. Quatrième attaque, plus prolongée, accompagnée de hurlements et de perte des matières fécales.

La chienne retombe encore à plusieurs reprises ; dans l'intervalle de ces attaques, elle ne semble ressentir d'autre gêne qu'un peu de parésie des 4 membres et une dyspnée assez intense.

14 heures 52. Hurlements. Diarrhée. Syncope.

14 heures 56. Nouvelle syncope, durant une minute.

15 heures. La paralysie devient définitive.

15 heures 9. Ne respire plus que par à-coups. Cœur intermittent. La réflexe cornéen persiste, faible.

15 heures 15. Ce dernier réflexe disparaît.

Autopsie. — Rien.

Chien 39.

Poids : 11 kgr.

Le 31 mai 1922 : injection de 20 cc. d'un mélange de novar-

séno-benzol et de bismuth colloïdal renfermant 0 gr. 11 d'arsenic et 0 gr. 0275 de Bi-métal (= 0 gr. 01 d'As et 0 gr. 0025 de Bi par kgr.). Mort au bout de 1 jour 1/2.

14 heures 24. Injection dans la saphène externe gauche d'une poussée rapide.

14 heures 50. Abondants vomissements alimentaires.

15 heures 25. Vomissements muqueux.

15 heures 40. Vomissements liquides, jaunâtres, répétés. Boît abondamment.

16 heures 30. S'endort.

17 heures. Diarrhée sanglante.

Le 1er juin : l'animal gît comme paralysé, le corps secoué par intermittences de contractions cloniques. Mort dans la nuit.

Autopsie. — Vésicule biliaire énorme et noire. Intestin rétracté et couvert de suffusions sanguines. Sérosité hémorragique dans la cavité péritonéale.

Afin qu'il soit possible de juger rapidement, d'un seul coup d'œil, les résultats obtenus avec les différents sels dans cette recherche de la dose la plus grande permettant la survie indéfinie, nous les avons résumés sous la forme du tableau suivant :

Dose de Bi-métal par kgr.	Bismuth colloïdal fraichement préparé (1)	Tartro-bismuthate de potassium et de sodium	Citrate ammoniacal	Bismutho-gallate sodique sulfité	Ethylène-diamino-bismutho-gallate	
					non chauffé	chauffé
0 gr. 01	Mort en 4 jours 1/2	Mort en 2 jours 1/2		Mort en 12 heures	Mort en 3 jours 1/2	
0 gr. 075	Survie				Mort en 3 jours 1/2	Mort en 2 jours 1/2
0 gr. 005	Survie Survie	Mort en 5 minutes 5 minutes	Mort en 2 minutes	Mort en 7 minutes	Survie	Mort en 4 jours 1/2 2 minutes
0 gr. 004		Mort en 4 jours 1/2	Mort en 4 jours		Survie	Survie
0 gr. 003		Survie	Mort en 4 jours 1/2		Survie	Survie
0 gr. 0025		Survie	Survie	Mort en 3 jours 1/2		
0 gr. 002			Survie	Mort en 4 jours 1/2	Survie	Survie
0 gr. 001				Survie		

(1) Cette solution se précipitait rapidement, d'où impossibilité de l'essayer d'une façon précise au bout de quelque temps. De plus, elle est d'un emploi incommode en piqûres intraveineuses, son opacité masquant le reflux du sang dans la seringue après la ponction de la veine.

Dans tous ces sels solubles, il semble donc y avoir une toxicité qui se surajoute à celle propre du bismuth : c'est le cas de l'association bismutho-arsenicale qui se reproduit. Steinfeld et Meyer, en 1886, avait déjà si bien pressenti la chose qu'avant d'expérimenter avec du tartro-bismuthate de soude, ils avaient d'abord essayé, pour dissocier son action, le tartrate de soude seul, lequel s'était du reste révélé un poison violent du système musculaire et du cœur chez la grenouille. Le tartro-bismuthate double superpose donc les toxicités du bismuth, du tartrate de soude, et du potassium. Le citrate s'est montré encore plus nocif, sans doute par l'action de l'ammoniaque. Restent les dérivés phénoliques, dont Sazerac et Levaditi ont dit qu'il fallait « dans leur préparation et leur choix des précautions particulièrement minutieuses » avant leur introduction dans la « thérapeutique humaine ». C'est ainsi que nous voyons le bismutho-gallate sodique, instable bien que sulfité, formant sans doute des produits secondaires par oxydation (il brunit à l'air en absorbant de l'oxygène), se montrer des plus toxiques. Sazerac et Levaditi avaient d'ailleurs déjà classé le bismutho-gallate de sodium comme « le plus toxique parmi les corps essayés ». *Par contre, un éthylène-diamino-bismutho-gallate, préparé par Pomaret, n'a montré qu'une augmentation assez minime de son pouvoir nocif après avoir subi l'épreuve de la chaleur, gage de sa stabilité ; et c'est le seul sel qui ait donné une survie constante à la dose intraveineuse de 4 milligr. par kgr.* Cette tolérance tend à confirmer ce fait déjà connu et généralement admis qu'un corps toxique dissimulé dans

une molécule totalement organique se présente alors sous une forme hypotoxique par rapport à ses sels à structure linéaire.

Enfin, le bismuth colloïdal, s'il ne surajoute aucune toxicité chimique à celle propre du bismuth, accumule par contre des inconvénients dus à son état physique qui en rendront toujours précaire l'usage thérapeutique, surtout en piqûres intraveineuses : grande instabilité, comme tous les métaux colloïdaux, d'où précipitation rapide, dangers d'élévations thermiques, réaction des organes hématopoiétiques et du sang, troubles de la nutrition, etc...).

On pourra évidemment nous faire cette objection que les résultats toxicologiques que nous venons d'exposer ne valent, d'une façon absolue, que pour le chien. Mais nous pourrons, d'autre part, apporter cette précision que le bismutho-gallate sodique sulfité, mortel pour le chien à 2 milligr. par kgr., a été supporté par l'homme, également par voie intraveineuse, à une dose un peu supérieure à 1 milligr. par kgr., à maintes reprises, et sans aucune manifestation pathologique, lors d'essais cliniques antérieurs à cette expérimentation. Le chien est moins sensible que l'homme à certains poisons (strychnine, par exemple) ; mais ceci tendrait à prouver que sa moindre sensibilité au bismuth par rapport à l'homme, si toutefois elle existe, est en tous cas inférieure à la proportion $\frac{2}{1}$.

CHAPITRE III

Essais par voie sous-cutanée

Le mécanisme de l'intoxication reste le même que dans le chapitre précédent, et les lésions d'anatomie pathologique trouvées à l'autopsie sont identiques ; mais, de plus, la stomatite fait son apparition, même chez les animaux ayant survécu, qui cette fois ont eux aussi présenté des symptômes d'empoisonnement. La dose compatible avec la survie s'est d'ailleurs montrée *dix fois plus élevée que par voie intraveineuse.*

Voici quelques-unes de nos observations :

Chien 60.

Poids : 6 kgr. 700.

Le 29 juin 1922 : injection de 10 cc. de tartro-bismuthate contenant 0 gr. 4 de Bi-métal (= 0 gr. 06 par krg.). Mort au bout de 6 heures.

12 heures 58. Injection sous la peau du ventre en partie dans les muscles de la paroi.

Parésie des 4 membres presque immédiate.

13 heures. Vomissements alimentaires, à 2 reprises.

13 heures 6. Le chien se raidit brusquement en opisthotonos.

13 heures 8. Se raidit encore, avec hurlement et stertor ; puis la respiration s'arrête, le cœur continuant à battre.

13 heures 10. Se remet debout.

13 heures 14. Crise de dyspnée ; puis syncope. L'animal éprouve ensuite de grandes difficultés à se tenir debout.

14 heures 30. Diarrhée sanglante, alternant avec des vomissements alimentaires.

Mort vers 19 heures.

Autopsie. — Intestin couvert de suffusions sanguines.

Chien 61.

Poids : 7 kgr. 500.

Le 29 juin 1922 : injection de 7 cc. 5 de tartro-bismuthate

contenant 0 gr. 3 de Bi-métal (= 0 gr. 04 par kgr.). Mort au bout de 4 jours 1/2.

12 heures 39. Injection sous la peau du ventre.

L'animal semble éprouver un agacement des dents (choc dentaire).

13 heures 21. Diarrhée.

14 heures. Vomissements alimentaires répétés.

Le 30 : un peu de parésie des membres.

Le 1er juillet : parésie surtout marquée aux membres postérieurs. Apparition de stomatite au niveau des canines inférieures.

Le 2 : paralysie du train postérieur. Stomatite sanguinolente, surtout au niveau des canines. Anorexie complète.

Le 3 : ces accidents persistent. Mort dans la nuit.

Autopsie. — Grosse stomatite. Congestion du poumon gauche. Foie muscade. Intestin couvert de suffusions sanguines.

Chien 63.

Poids : 7 kgr. 700.

Le 1er juillet 1922 : injection de 16 cc. 2 d'éthylène-diamino-bismutho-gallate chauffé contenant 0 gr. 462 de Bi-métal (= 0 gr. 06 par kgr.). Mort au bout de 3 jours.

14 heures 35. Injection sous la peau du ventre.

14 heures 55. Diarrhée.

Le 2 : apparition de stomatite au niveau des canines. Parésie du train postérieur. Anorexie.

Le 3 : la stomatite s'étend. La parésie est très marquée. Anorexie complète. Diarrhée sanglante.

Mort dans la journée du 4.

Autopsie. — Stomatite généralisée. Foie muscade. Intestin rétracté et rouge. Petits reins blancs.

Chienne 66.

Poids : 10 kgr. 500.

Le 6 juillet 1922 : injection de 5 cc. 25 de tartro-bismuthate contenant 0 gr. 21 de Bi-métal (= 0 gr. 02 par kgr). Survie.

14 heures 30. Injection sous la peau du ventre.

Le 10 : stomatite légère, qui disparaît le 12.

Le 14 : Aucun phénomène pathologique, ni perte de poids.

Chien 67.

Poids : 6 kgr. 500.

Le 6 juillet 1922 : injection de 4 cc. 9 de tartro-bismuthate contenant 0 gr. 196 de Bi-métal (= 0 gr. 03 par kgr.). Survie.

14 heures 35. Injection sous la peau du ventre.

Le 8 : légère stomatite au niveau des canines. Parésie peu marquée du train postérieur.

Le 11 ; la stomatite disparaît. La parésie est à peine appréciable.

Le 14 : aucun phénomène pathologique, ni perte de poids.

Voici résumés, sous forme de tableau, les résultats de nos essais par voie sous-cutanée :

Dose de Bi-métal par kgr.	Tartro-bismuthate de potassium et de sodium	Ethylène-diamino-bismutho-gallate
0 gr. 06	Mort en 6 heures	Morts en 3 jours 1/2 3 jours
0 gr. 05		Mort en 4 j. 1/2
0 gr. 04	Mort en 4 j. 1/2	Survie (2)
0 gr. 03	Survie (1)	Survie
0 gr. 02	Survie	Survie

(1) Avec 0 gr. 003 par voie intraveineuse.
(2) Avec 0 gr. 004 par voie intraveineuse.

NOTA. — Il n'a pas été fait d'essais sous-cutanés de bismuth colloïdal, cette préparation précipitant en partie dans les tissus, ce qui nous aurait ramené au cas des sels insolubles.

CONCLUSIONS

Le bismuth est donc un toxique des centres nerveux ; et il est d'un maniement particulièrement délicat en injections intraveineuses, sa nocivité étant alors dix fois plus grande que par voie sous-cutanée. Nous ne voulons pas en déduire que l'injection intraveineuse (qui a été utilisée sans inconvénients par Grenet et Drouin, Lacapère, Bénech...) devrait être définitivement abandonnée, car tout en thérapeutique n'est que question de doses ; mais ce qu'on devrait proscrire, pour la sécurité des malades, c'est l'administration de doses massives par cette voie : le bismuth en piqûres intraveineuses devrait être utilisé suivant la même posologie, avec les mêmes principes, et probablement les mêmes indications, que le cyanure de mercure, autre toxique employé couramment par cette voie dans le traitement de la syphilis.

L'empoisonnement aigu se manifeste d'abord par une phase d'exagération du pouvoir excito-moteur, puis par une phase de paralysie, d'arrêt de la respiration et du cœur, cette seconde phase pouvant d'ailleurs se produire d'emblée ; dans l'empoisonnement subaigu, l'intestin et les reins présentent, de plus, de graves lésions.

Le sel soluble le mieux toléré a été l'éthylène-diamino-bismutho-gallate, puis viennent, par ordre de toxicité croissante, les composés à structure linéaire, tartro-bismuthate et citrate, et enfin un autre dérivé de la série cyclique, le bismutho-gallate sodique.

Enfin, à propos de cette toxicité des sels solubles,

élevons-nous contre cette légende (déjà combattue par Jeanselme et son Ecole) qui les fait représenter comme plus toxiques que les sels insolubles : cette plus grande toxicité n'est qu'apparente, parce qu'ils sont rapidement et totalement absorbés, avantage au contraire qui les rend plus efficaces à doses plus faibles. Les sels solubles donnent l'illusion d'être moins dangereux parce que d'une résorption toujours aléatoire ; leur administration est une méthode aveugle, et antiscientifique à une époque où l'usage des piqûres a précisément pour but de rendre plus précise la posologie des médications ; de plus, si des accidents d'intolérance se déclarent, le malade qui est alors sous le coup d'effets d'accumulation continue à absorber de son médicament, jusqu'à épuisement des réserves, sous les yeux du médecin qui, impuissant, ne peut faire grand'chose pour arrêter cette intoxication envahissante, laquelle peut devenir rapidement dramatique avec un poison aussi actif que le bismuth.

Vu le Président de thèse :
M. RICHAUD.

Vu le Doyen :
M. ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur : M. APPEL

BIBLIOGRAPHIE

AUBRY. — Recherche du bismuth dans les tumeurs. (Journal de Pharmacie et de Chimie, janvier 1922).

AZOULAY. — La stomatite bismuthique. (Presse Médicale, 15 février 1922).

BALZER. — Expériences sur la toxicité du bismuth. (Société de Biologie, 27 juillet 1889).

BARTHE. — Toxicologie chimique. (Paris 1918).

BENSAUDE et AGASSE LAFONT. — Intoxication grave par le sous-nitrate de bismuth donné à l'intérieur chez une malade atteinte de rétrécissement tuberculeux de l'intestin grêle. (Soc. Médic. des Hôp., Paris 1906). — Intoxication par le sous-nitrate de bismuth administré à l'intérieur. (Arch. des mal. de l'app. digestif, Paris 1909).

BERGERET et MAYENÇON. — Recherches du bismuth dans les viscères et les humeurs. (Journal d'anatomie et de physiologie, 1873).

BIANQUIS. — Du traitement de la syphilis par un dérivé benzoïque soluble du bismuth. (Thèse, Paris 1922).

BIDEAUX. — Intoxications par les sels de bismuth. (Thèse, Paris 1917).

BLUM (Paul). — Intoxication bismuthique et albuminurie. (Paris médical 1922).

BRELET. — Intoxication par le sous-nitrate de bismuth administré à l'intérieur. (Gaz. des Hôp., Paris 1909).

CHASSEVANT. — Dict. de physiologie de Ch. Richet. (Art. Bismuth). — Recherches expérimentales sur le bismuth. (Bulletin médical, 13 juilllet 1910).

CONSTANTINESON. — Intoxication aiguë par le sous-nitrate de bismuth. (Presse Médicale, 1920).

DALCHÉ et VILLEJEAN. — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. (Arch. gén. de médecine, Paris 1887).
— Nouvelles recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth (l'empoisonnement chronique). (Bulletin général de thérapeutique, T. CXV, p. 404-448).

DANULESCU. — Un cas d'intoxication par le carbonate de bismuth. (Arch. des mal. de l'app. digestif, Paris 1919-1920).

DELAGE. — Troubles rénaux au cours des intoxications par les sels de bismuth. (Thèse, Paris 1922).

DÉMELIN. — Traitement de la syphilis par le bismuth. (Thèse, Paris 1922).

Devic. — Un cas d'intoxication par le sous-nitrate de bismuth. (Lyon médical, 1909).

Dujarrier. — Sur l'emploi de la pâte bismuthée. (Journal de chirurgie, Paris 1909).

Emery et Morin. — La médication bismuthique. (La Clinique, janvier 1922).

Fourcade, Jallouste et Lemay. — Bismuth et syphilis nerveuse. (Courrier Médical, 25 décembre 1921).

Fournier et Guénot. — Traitement de la syphilis par le bismuth. (Ac. des Sciences, 17 octobre 1921). — Bulletin de la Société de dermatologie, novembre 1921. — Ann. de l'Institut Pasteur, janvier 1922). — Action thérapeutique du bismuth en tant que corps simple dans la syphilis humaine. (Société de Biologie, 6 mai 1922).

Gallipe. — Gingivo-sotmatite. (Journal des Connaissances Médicales, 1890).

Gaucher et Bailly. — Intoxication par le sous-nitrate de bismuth employé dans le pansement des plaies. (Province Médicale, 1895, Journal de Pharmacie et de Chimie, 1896).

Gérard et Daunic. — Sur la possibilité d'une intoxication lente après ingestion de sous-nitrate de bismuth dans certains états pathologique de l'estomac. (Société de Biologie, 10 avril et 8 mai 1897).

Grenet et Drouin. — Sur un composé bismuthique de la série aromatique et son activité thérapeutique. (Ac. des Sciences, février 1922).

Grenet, Drouin et Richon. — Sur l'emploi d'un composé bismuthique de la série aromatique. (Ac. de Médecine, juin 1922).

Hudelo, Bordet, Boulanger-Pilet. — Stomatite bismuthique. (Bulletin de la Soc. de Dermathologie, janvier 1922).

Huerre. — Amalgame de bismuth et syphilis. (Société thérapeutique, 14 décembre 1921).

Jeanselme, Chevalier, Pomaret, Blamoutier et Joannon. — Sur l'emploi du tartro-bismuthate soluble dans le traitement de la syphilis. (Bulletin de la Société de Dermatologie, janvier 1922).

Lacapère et Galliot. — Présentation d'un composé bismuthique injectable dans les veines. (Soc. de Dermatologie, 11 mai 1922).

Lacapère, Galliot et Wallon. — La médication bismuthée. Les injections intraveineuses de bismuth colloïdal. (Soc. de médecine de Paris, mai 1922).

Léger. — Sur une réaction caractéristique du bismuth. (Journal de Pharmacie et de Chimie, 1888).

Lesieur. — Intoxication par le sous-nitrate de bismuth ingéré par une malade atteinte de péritonite chronique.

Lewin, traduit par G. Pouchet. — Traité de toxicologie. (Paris 1903).

Luchsinger, Marti et Mory. — Effets physiologiques de quelques poisons métalliques. (Corresp. Blatt. f. Schw-Aerzte n° 17, 1883).

Lusanna. — Phénomène scorbutique à la suite d'absorption de bismuth avec gonflement des gencives, amaigrissement et cachexie. (Encyclopédie des Sciences médicales, Paris 1840).

Manquat. — Traité élémentaire de thérapeutique.

Marie et Fourcade. — Action du bismuth dans la syphilis neurotrope. (Société de médecine de Paris, octobre et novembre 1921). — Bismuth et syphilis nerveuse. (Ann. de l'Institut Pasteur, janvier 1922). — A propos du traitement par le bismuth. (Soc. médicale des praticiens, 17 mars 1922).

Milian. — Les sels de bismuth dans la thérapeutique antisyphilitique. (Paris Médical, 4 mars 1922).

Milian et Périn. — Stomatite bismuthique. (Soc. Méd. des Hôp. 13 janvier 1922 ; Bull. de la Soc. de Dermatologie, 12 janvier 1922).

Orfila. — Traité de toxicologie (1843).

Renault. — Un cas d'intoxication par le dermatol. (Bull. de la Soc. de Dermatologie, 1906).

Saint-Ange. — Toxicité du bismuth. (Arch. Médicales de Toulouse, 1909).

Sauton et Robert. — Action du bismuth sur la spirillose des poules. (Ann. de l'Institut Pasteur, 1916).

Sazerac et Levaditi. — Traitement de la syphilis par le bismuth. (Ac. des Sciences, 1er août 1921). — Action de certains dérivés du bismuth sur la syphilis. (Ac. des Sciences, 5 décembre 1921). — Etude de l'action thérapeutique du bismuth sur la syphilis. (Ann. de l'Institut Pasteur, janvier 1922). — Action du bismuth en tant que corps simple sur la syphilis. (Soc. de biologie, 29 avril 1922). — Action de certains dérivés phénoliques du bismuth sur la syphilis. (Soc. de biologie, 20 mai 1922).

Sezary et Pomaret. — Principe du traitement arséno-bismuthique de la syphilis. (Progrès médical, 25 février 1922).

Steinfeld et Meyer. — Untersuchungen über die toxischen und therapeutischen Wirkungen des Wismuths. (Archiv. f. experiment. Patho, und Pharmako, Leipzig 1886).

Stodel. — Les colloïdes en biologie et en thérapeutique. Le mercure colloïdal électrique. (Thèse, Paris 1907).

TIXIER. — Syphilis héréditaire nerveuse traitée par le bismuth. (Soc. médicale des Hôp., 30 décembre 1921). — Discussions sur la valeur du traitement bismuthique. (Soc. méd. des Hôp., 30 mais 1921 ; Soc. de Dermatologie, 12 janvier et 9 mars 1922).

VANHŒCHE. — Mode d'action et toxicité des pâtes de bismuth. (Thèse, Lille 1909).

WALLON. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis. (Thèse, Paris 1922).